

Potencial Diagnóstico não Invasivo da Esquizofrenia com Redes Neurais Artificiais: EEG e Estímulos Visuais Acromáticos

Bruno Adônis de Sá



CENTRO DE INFORMÁTICA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

João Pessoa, 2018

Bruno Adônis de Sá

Potencial Diagnóstico não Invasivo da Esquizofrenia com Redes Neurais Artificiais

Monografia apresentada ao curso Engenharia de Computação
do Centro de Informática, da Universidade Federal da Paraíba,
como requisito para a obtenção do grau de Bacharel em
Engenharia de Computação

Orientador: Claurton de Albuquerque Siebra

Janeiro de 2018

Ficha Catalográfica elaborada por
Rogério Ferreira Marques CRB15/690

S111p

Sá, Bruno Adônis de.

Potencial diagnóstico não invasivo da Esquizofrenia com redes neurais artificiais / Bruno Adônis de Sá. – João Pessoa, 2017.
32p. : il.

Monografia (Bacharelado em Engenharia de Computação) –
Universidade Federal da Paraíba - UFPB.

Orientador: Prof^o. Dr^o. Clauirton de Albuquerque Siebra.

1. Esquizofrenia. 2. Diagnostico. 3. Rede neural artificial. 4.
Engenharia da computação. I. Título.

UFPB/BSCI

CDU: 616.895.8 (043.2)



CENTRO DE INFORMÁTICA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

Trabalho de Conclusão de Curso de Engenharia de Computação intitulado ***Potencial Diagnóstico não Invasivo da Esquizofrenia com Redes Neurais Artificiais*** de autoria de Bruno Adônis de Sá, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Dr. Claurton de Albuquerque Siebra
Centro de Informática - UFPB

Prof. Me. Daniel Cruz de França
Centro de Informática - UFPB

Prof. Dra. Natasha Correia Queiroz Lino
Centro de Informática - UFPB

Coordenador(a) do Centro de Informática
Prof. Dr. Ruy Alberto Pisani Altafim
CI/UFPB

João Pessoa, 29 de janeiro de 2018

RESUMO

A esquizofrenia é uma doença mental que afeta cerca de 1% da população mundial. O diagnóstico desta doença ainda é dependente da entrevista direta com o paciente. Um dos principais desafios é criar uma metodologia eficaz não invasiva para classificar a esquizofrenia. Este estudo teve como objetivo desenvolver um teste de classificação da esquizofrenia através da Rede Neural Artificial (RNA) com base na resposta do eletroencefalograma (EEG) durante a estimulação visual (Potencial Visual Provocado). Trinta e seis voluntários participaram do estudo, 18 esquizofrênicos e 18 não esquizofrênicos. Utilizamos um sistema EEG (actiCHamp) com 32 eletrodos ativos durante um estímulo de xadrez. Para RNA, o classificador usado era um Perceptron Multilayer. A arquitetura RNA usada contém uma camada de entrada com dez características, uma camada oculta com três neurônios e um resultado composto de dois neurônios, um para cada classe: controle ou esquizofrênico. Para a validação RNA, foi utilizada validação cruzada ($K = 2$). Os resultados mostram uma precisão de 83,333% para o modelo geral. Os seguintes resultados foram observados para os esquizofrênicos: True-Positive-Rate = .889; Falso-Positivo = .222; Precisão = .800; Recall = .889. Para não esquizofrênicos, obtiveram-se os seguintes valores: True-Positive-Rate = 0,778; False-Positive = .111; Precisão = .875; Recall = .778. Outro experimento foi realizado dividindo as instâncias em 66% para o conjunto de treinamento e 33% para o conjunto de teste, obtendo uma acurácia média de acerto de 91.7%. Acreditamos que o estímulo utilizado aumenta a qualidade, precisão e diminui o tempo de coleta de dados, que são aspectos importantes para os procedimentos de pesquisa com populações clínicas. Estudos como este podem contribuir para o diagnóstico futuro da esquizofrenia, uma doença heterogênea e crônica cujo diagnóstico ainda é falho.

Palavras-chave: Esquizofrenia, diagnóstico, Rede Neural Artificial, potencial evocado visual, eletroencefalografia

ABSTRACT

Schizophrenia is a mental illness that affects about 1% of the world's population. The diagnosis of this illness is still dependent of direct interview with patients. One of the main challenges is to create an effective non-invasive methodology to classify schizophrenia. This study aimed at developing a classification test of schizophrenia through Artificial Neural Network (ANN) based on the EEG (Visual Provoked Potential) response over visual stimulation. Thirty-six volunteers participated in the study, 18 schizophrenics and 18 non-schizophrenics. We used an EEG system (actiCHamp) with 32 active electrodes during a checkerboard stimuli. Our ANN was a Multilayer Perceptron and its architecture was composed of an input layer with ten features, a hidden layer with three neurons and an output layer with two neurons representing the control and schizophrenics classes. Furthermore, cross validation ($K = 2$) was used as validation method. The results show an accuracy of 83.333% for the general model. The following results were observed for the Schizophrenics: True-Positive-Rate = .889; False-Positive = .222; Precision = .800; Recall = .889. For Non-schizophrenic the next values were obtained: True-Positive-Rate = .778; False-Positive = .111; Precision = .875; Recall = .778. A further experiment was performed by dividing the instainces into a 66% training set and a 33% test set, where we obtained a mean accuracy of 91.7%. We believe that the used stimulus increases quality and accuracy; while decreases the time of data collection. These features are important aspects for research procedures with clinical populations. Studies like that may contribute to future diagnosis of schizophrenia, a heterogeneous and chronic disease whose diagnosis is still inaccurate.

Key-words: Schizophrenia, diagnosis, Artificial Neural Network, Visual-evoked potential, Electroencephalography

LISTA DE FIGURAS

1	Ilustração da reversão utilizada como estímulo visual em tabuleiro de xadrez para mensurar a atividade cortical	20
2	Ilustração de uma RNA com 3 atributos de entrada, 4 neurônios na camada oculta e 2 neurônios de saída	22
3	Ilustração do processo de validação cruzada K -Fold, com $K=10$	24
4	Decaimento do custo durante do treinamento da RNA, com taxa de aprendizagem de 0.006	26

LISTA DE TABELAS

1	Matriz de confusão do melhor resultado da validação cruzada, $K=2$	25
2	Matriz de confusão do Treinamento, para 3 neurônios ocultos.	25
3	Matriz de confusão do conjunto Teste, para 3 neurônios ocultos.	26

LISTA DE ABREVIATURAS

ANN - Artificial Neural Network

ANT - Teste de Rede de Atenção

BP - Retropropagação (back-propagation)

CAD - Sistema de Diagnóstico Assistido por Computador

CCR - Taxa de Classificação Correta

CFS - Correlação baseada na Seleção de Características

CG - Grupo Controle

CID-10 - Classificação Internacional de Doenças

DPCR - Danish Psychiatric Central Research Register

DSM-5 - Diagnostic and Statistical Manual Mental Disorder

EEG - Eletroencefalograma

ERPs - investigaram Potenciais Relacionados ao Evento

FHDR - Finnish Hospital Discharge Register

fMRI - Ressonância Magnética Funcional

ICA - Análise de Componentes Independentes

LPNeC - Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento

MATLAB - MATrix LABoratory da MathWorks

MLP - Perceptron de Múltiplas Camadas

MMN - Negatividade de Incongruência (ou, Mismatch Negativity)

MRI - ressonância magnética estrutural

OMS - Organização Mundial da Saúde

PRoNT - Toolbox Pattern Recognition for Neuroimaging

PVE-PR - Potencial Visual Evocado por Padrão Reverso

RNA - Redes Neurais Artificiais

SCZ - Grupo Esquizofrênico

SPM - mapeamento paramétrico estatístico

TDAH - Déficit de Atenção/Hiperatividade

Sumário

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Definição do Problema	14
1.2	Premissas e Hipóteses	15
1.3	Objetivo geral	15
1.4	Objetivos específicos	15
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
3	METODOLOGIA	19
3.1	Participantes	19
3.2	Eletroencefalograma	19
3.3	Estímulo Visual e Aquisição dos Sinais	20
3.4	Pré-Processamento	20
3.5	Extração de atributos	21
3.6	Seleção de atributos	21
3.7	Classificador	22
3.8	Treinamento	22
3.9	Validação de aprendizagem	23
4	APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS RESULTADOS	25
5	CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS	27
	REFERÊNCIAS	28

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) o termo esquizofrenia foi introduzido na língua médica no início deste século pelo psiquiatra Suíço Bleuler. Trata-se de uma desordem mental, ou grupo de distúrbios, cujas causas ainda são desconhecidas e envolvem um complexo conjunto de distúrbios do pensamento, percepção, afeto e comportamento social. Apesar da causa não ter sido elucidada, sabe-se que uma combinação de fatores como genética, ambiente, estrutura e química cerebral alterada podem influenciar no surgimento da doença. Segundo o relatório mundial da Saúde de 2001, quando diagnosticada na sua fase inicial, quase metade dos pacientes pode esperar uma recuperação plena e duradoura. A esquizofrenia ainda não tem cura, mas o tratamento pode ajudar a melhorar a qualidade de vida dos portadores.

A OMS estima que o número de pessoas com esquizofrenia em todo o mundo seja em torno de 29 milhões, dos quais 20 milhões vivem em países em desenvolvimento ou menos desenvolvidos. Em um estudo realizado em 14 países, sobre a incapacidade associada com condições físicas e mentais, a psicose ativa foi colocada em terceiro lugar entre as condições mais incapacitantes, superando a paraplegia e a cegueira [32]. Dados do Ministério da Saúde apontam que o Brasil tem tendência semelhante à mundial de prevalência da doença: 0,6% da população mundial sofre de esquizofrenia, enquanto que no país os números ficam entre 0,3% e 2,4%, de acordo com estudos.

O diagnóstico normalmente segue as normas do Diagnostic and Statistical Manual Mental Disorder (DSM-5), que também pode ser realizado através de entrevista direta com o paciente [1], entretanto, esse método não é eficiente para identificar a doença no seu estágio inicial. Além disso, podem ocorrer possíveis conflitos no diagnóstico, visto que outras doenças psiquiátricas podem apresentar sintomas semelhantes aos da Esquizofrenia [2].

É crescente o número de trabalhos que buscam classificar e diagnosticar doenças psiquiátricas a partir de registros eletrofisiológicos, e utilizando Aprendizagem de Máquina para realizar esta classificação [1], [3]–[7], onde utiliza-se comumente tarefas cognitivas como processamento auditivo [8], [9], atenção [10],[11], ou até o registro de EEG em estado de repouso [12]–[15].

Além disso, observa-se a necessidade de diagnosticar a esquizofrenia de maneira não invasiva, rápida, precisa e de preferência antes da manifestação de sintomas negativos, o que ainda não é efetivo nos métodos atuais. Sintomas negativos são resultado da perda ou diminuição das capacidades mentais normais do indivíduo, resultando em um estado deficitário da motivação, das emoções, do pensamento e das relações interpessoais. Por isso, faz-se necessária a investigação de sintomas subclínicos característicos da esquizofrenia, uma vez que estes podem ser mensurados antes do primeiro surto da doença.

Os principais sintomas estão relacionados às alterações perceptivas, onde o sistema visual e as funções visuais básicas parecem ter um papel preponderante na classificação da enfermidade.

A investigação dos sintomas subclínicos, de modo geral, aponta prejuízos na percepção visual de forma generalizada, tais como: prejuízos na percepção acromática [16]–[21] na percepção cromática [22], [23], e na percepção de forma e movimento [16], [18], inclusive antes dos sintomas positivos, negativos e cognitivos. Sendo assim, a esquizofrenia pode estar relacionada às alterações visuais de maneira generalizada, de modo que, prejuízos pontuais relacionados aos sintomas subclínicos têm potencialidade de se tornarem um biomarcador no diagnóstico antes mesmo do primeiro surto.

Outro sintoma que merece atenção é a diferença de percepção de estímulos auditivos estranhos. A investigação de alguns trabalhos anteriores [1],[6],[7] revela que essas diferenças de assimilação são indiscutivelmente um dos marcadores neurofisiológicos mais reprodutíveis da esquizofrenia, uma vez que os pacientes esquizofrênicos demonstraram uma resposta mais lenta quando expostos a sons estranhos em diferentes parâmetros; enquanto os controles saudáveis responderam nos padrões da normalidade e não manifestaram alterações significativas no EEG.

1.1 Definição do Problema

O diagnóstico pode ser realizado utilizando o DSM-5, que classifica a esquizofrenia como a manifestação de pelo menos um dos seguintes sintomas: delírios, alucinações visuais e auditivas, desordem de pensamento, comprometimento motor e sintomas negativos [2], [24]. O diagnóstico ainda é realizado através da entrevista direta com o paciente [1] e da observação dos sintomas supracitados, o que pode ocasionar possíveis conflitos no diagnóstico, visto que outras doenças psiquiátricas podem apresentar sintomas semelhantes aos da Esquizofrenia [2].

Uma investigação foi realizada por [25] no *Danish Psychiatric Central Research Register (DPCRR)* com 300 casos, a respeito dos critérios de diagnóstico atuais de Classificação Internacional de Doenças (CID-10, códigos F20.0-F20.3 e F20.9) chegando à conclusão que a validade dos diagnósticos atuais da esquizofrenia é cerca de 89,7% . Outro trabalho realizado por [26] no *Finnish Hospital Discharge Register (FHDR)*, 74% (DSM-IV) e 78% (CID-10) receberam diagnóstico de esquizofrenia na reavaliação, de acordo com os critérios diagnósticos aplicados.

Tendo em vista que o diagnóstico atual da esquizofrenia depende fortemente da experiência do médico que está realizando os testes baseados no DSM-V, este trabalho busca estabelecer um biomarcador não invasivo que auxilie o diagnóstico através de uma Rede Neural Artificial (RNA) que utiliza a resposta do EEG durante a estimulação visual.

1.2 Premissas e Hipóteses

Espera-se mostrar que uma RNA com a arquitetura e parâmetros adequados é capaz de diagnosticar a esquizofrenia a partir de dados coletados do EEG durante uma estimulação visual acromática.

1.3 Objetivo geral

Pretende-se contribuir para melhoria na precisão do diagnóstico da Esquizofrenia, permitindo futuramente um diagnóstico precoce, ou seja, antes da manifestação de sintomas negativos. Isso resultaria numa melhor resposta ao tratamento farmacológico e psicossocial e, conseqüentemente, na melhoria da qualidade de vida do paciente e de todos que fazem parte do seu convívio.

1.4 Objetivos específicos

Em específico, pretende-se identificar uma arquitetura de rede neural artificial, que seja treinada para classificar e diferenciar pessoas doentes (grupo esquizofrênico) de pessoas saudáveis (grupo controle). Com isso, o médico teria uma importante ferramenta de auxílio diagnóstico de fácil implementação.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Tem sido realizado um grande esforço para otimizar o processo de diagnóstico da esquizofrenia [2] e CID-10 [33]. Inclusive a busca de biomarcadores confiáveis e objetivos que possam objetivar o diagnóstico de forma a complementar o diagnóstico clínico. Segundo [30] a maioria dos pacientes pode alcançar um padrão de vida normal através do tratamento farmacológico e intervenções psicossociais. Entretanto, esses pacientes continuam a apresentar prejuízos nas suas relações interpessoais e sociais, uma vez que as intervenções terapêuticas têm pouco efeito sobre esses aspectos. Além disso, o autor resalta a importância da identificação precoce dos indivíduos predispostos à doença, para que esses prejuízos possam ser minimizados ou prevenidos de maneira mais eficiente. Para [30]:

Os principais desafios para a realização dessa estratégia de prevenção são: desenvolver meios confiáveis e eficientes para prever a psicose para que possamos identificar as populações com o maior risco; elucidando mudanças nos níveis neural e molecular que participam mecanicamente no declínio funcional e no início dos sintomas; ajudar a redirecionar um jovem que, de outra forma, esteja predisposto à esquizofrenia para uma trajetória de engajamento social, conclusão educacional e vida independente. [30]

Ainda em [30], os sintomas da esquizofrenia são facilmente confundidos com outros distúrbios psiquiátricos, tais como, transtorno bipolar, em maior e menor grau, déficit de atenção/hiperatividade (TDAH). Este obstáculo demanda a necessidade de novas formas de classificar os transtornos psiquiátricos com base, por exemplo, em perfis de sintomas e medidas cognitivas.

A busca por biomarcadores que diferenciam grupos controle de esquizofrênicos, não é recente. Em [12] foram utilizadas redes neurais artificiais a partir de dados oriundos da ressonância magnética funcional (fMRI) para análise de componentes independentes (ICA) em voluntários saudáveis e pacientes diagnosticados com esquizofrenia. Esses dados foram coletados durante o estado de repouso, onde o indivíduo foi orientado a ficar quieto por cinco minutos com os olhos fechados, além de evitar pensamentos muito particulares ou adormecer. Os autores ressaltaram que as varreduras no estado de repouso possuem a vantagem de serem mais rápidas e fáceis que os paradigmas cognitivos típicos. Além disso, nesse método, a atividade cerebral não interfere de maneira significativa no desempenho da análise. Os resultados obtidos em [12] demonstraram uma precisão acima de 76% na diferenciação dos 69 participantes do estudo, 40 pacientes e 29 controles.

Já [31] utilizou imagens de ressonância magnética estrutural (MRI) de três dimensões com o objetivo de diferenciar controles saudáveis de pacientes com esquizofre-

nia. Entretanto, diferente de [12], a técnica utilizada em [31] avaliou medidas cerebrais múltiplas (volume cerebral regional e espessura cortical) que foram calculadas por um procedimento totalmente automatizado e utilizadas para comparação e classificação grupal por análise de função discriminante linear entre os 92 indivíduos testados, 52 pacientes e 40 controles. Essa técnica demonstrou uma precisão superior à 80%, ou seja, mais precisa que a avaliação do estado de repouso em [12]. Segundo o estudo, a combinação de espessura cortical (incluindo regiões occipitais) e volume de matéria cinzenta contribuiu para altas precisões de classificação

Em [3] usaram o Teste de Rede de Atenção (ANT) e investigaram Potenciais Relacionados ao Evento (ERPs) N1 e P3 com os atributos usando classificadores de aprendizado de máquina. No estudo, utilizou-se componentes de ERP que foram evocados em um paradigma visual com bloqueio de alvo [6]. O EEG utilizado em [3] foi gravado internamente com 32 eletrodos Ag/AgCl referenciado à esquizofrenia usando uma touca de eletrodo. Os eletrodos foram posicionados de acordo com o Sistema Internacional 10/20 alargado com o eletrodo adicional Lo1, onde as impedâncias do eletrodo foram mantidas abaixo de 5 k Ω . Nesse estudo, [3] avaliaram 40 pacientes esquizofrênicos e 40 controles saudáveis, obtendo uma precisão de classificação de 79% usando apenas poucos componentes de ERP.

Em [7] foi projetado um sistema de diagnóstico assistido por computador (CAD). O sistema CAD compreende cinco estágios: pré-processamento de eletroencefalográfica (EEG), extração de recursos, 7 grupos de eletrodos, seleção de características discriminantes e classificação binária. No estudo, foi particularmente analisada a onda cerebral eletromagnética evocada P3b de EEG registrada com uma touca de 17 eletrodos, enquanto uma tarefa auditiva estranha era realizada, que foi amplamente estudada como potencial biomarcador em psicose e esquizofrenia anteriormente. Os 17 eletrodos utilizados foram os seguintes: C3, C4, Cz, F3, F4, F7, F8, Fp1, Fp2, Fz, O1, O2, P3, P4, Pz, T5 e T6.

No estudo de [7] foi constatado que frequências menores e uma filtragem mais restritiva atinge maior Taxa de Classificação Correta (CCR) em comparação com outras em frequências mais altas na onda P3b. A classificação de maior precisão foi a Total-15Hz-J5-MLP, ou seja, com os 17 eletrodos, pelo o critério J5 de análise discriminante linear e método de classificação MLP que obteve um CCR com precisão de 93,42%. O melhor resultado encontrado até então.

Em [6], utilizaram os recursos do nível do sensor e do nível de fonte extraídos dos sinais de EEG apurados durante um estímulo auditivo estranho, onde os participantes deveriam apertar um botão sempre que o som era emitido. Ao todo, foram empregados 62 eletrodos de couro cabeludo Ag/AgCl (FP1, FPZ, FP2, AF3, AF4, F7, F5, F3, F1, FZ, F2, F4, F6, F8, FT7, FC5, FC3, FC1, FCZ, FC2, FC4, FC6, FT8, T7, C5, C3, C1, CZ, C2, C4, C6, T8, TP7, CP5, CP3, CP1, CPZ, CP2, CP4, CP6, TP8, P7, P5, P3, P1, PZ, P2, P4, P6, P8, PO7, PO5, PO3, POZ, PO4, PO6, PO8, CB1, O1, OZ,

O2 e CB2) uniformemente dispostos em uma touca de acordo com o sistema de eletrodos 10/20 modificado. O estudo coletou dados de 34 pacientes com esquizofrenia e 34 controles saudáveis e relatou uma acurácia de classificação máxima de 88,24% para o conjunto de recursos de nível combinado, que foi maior do que aqueles para o recurso de nível de sensor (80,88%) e os recursos de nível de origem (85,29%). Dessa forma, infere-se que os recursos de nível de origem são mais precisos que os de nível de sensor. Entretanto, a utilização dos recursos de nível de origem é complexa em relação aos de nível de sensor, isso dificulta a reprodutibilidade do método.

Em [1], foi utilizada a Toolbox Pattern Recognition for Neuroimaging (PRoNT) para classificar imagens geradas através de mapeamento paramétrico estatístico (SPM) de dados do EEG usando uma touca de 64 eletrodos. A acurácia média obtida foi de 80,48% com o classificador de processos gaussianos (Gaussian Processes Classifiers, GPC) e uma combinação de paradigmas projetados para induzir erros de predição ou respostas de Negatividade de Incongruência (ou, Mismatch Negativity (MMN) responses). No estudo, [1] utilizaram estímulos auditivos e visuais, durante a coleta do EEG os indivíduos assistiram a um filme mudo, enquanto eram submetidos a três paradigmas auditivos estranhos que diferiam no intervalo do som, duração e localização da fonte percebida. Com isso, [1] demonstrou e afirmou que estímulos auditivos são indiscutivelmente um dos marcadores neurofisiológicos mais reprodutíveis da esquizofrenia. Além disso, [1] ressaltaram que apesar dos estudos com fMRI terem demonstrado acurácia elevadas, o emprego de EEG é mais simples, barato e acessível para a população em geral, sendo portanto, o meio mais viável de coleta de dados.

3 METODOLOGIA

3.1 Participantes

Participaram do estudo 36 voluntários de ambos os sexos, sendo 18 pacientes diagnosticados com esquizofrenia (SCZ). Os pacientes esquizofrênicos foram recrutados do Centro de Apoio Psicossocial, e o diagnóstico foi realizado na mesma instituição através do CID 10. Do total de SCZ, 4 utilizavam medicamentos típicos (SCZt), 5 atípicos (SCZat) e 9 mistos (SCZm). O grupo controle (GC) foi composto por 18 voluntários saudáveis de ambos os sexos. Foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: daltonismo, acuidade visual abaixo de 20/20 (Optotipos E de Raskin), abuso de drogas, trauma cerebral, diabetes, doenças cardíacas e doenças neurológicas ou psiquiátricas (exceto para o grupo SCZ). A coleta da base de dados junto aos voluntários, foi realizada por Lucas Galdino Santos, graduando em Biologia pela Universidade Federal da Paraíba, Campus I, orientado por Natanael Antonio dos Santos, professor coordenador do Laboratório de Percepção, Neurociências e Comportamento (LPNeC). Seguindo os princípios éticos da Declaração de Helsinki, e foi aprovado pelo Comitê de Ética Local (Número de registro “CCAEE”: 45774715.9.0000.5188). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado por todos os participantes.

3.2 Eletroencefalograma

No presente estudo foi utilizado um sistema de EEG (actiCHamp, Brain Products, Herrsching, Alemanha) com 32 eletrodos ativos. O sistema do EEG foi inicializado através de um notebook com o software BrainVision PyCorder, software que realizou o registro dos dados advindos do EEG. Os eletrodos foram conectados a uma touca permeável a ar e tamanho ajustável à cabeça do participante (Easy-cap, Herrsching, Alemanha) com padrão de distribuição de acordo com o sistema internacional, com os seguintes canais de aquisição: (1:Fp1, 2:Fp2, 3:F3, 4:F7, 5:FT9, 6:FC5, 7:FC1, 8:C3, 9:T7, 10:TP9, 11:CP5, 12:CP1, 13:Pz, 14:P3, 15:P7, 16:O1, 17:Oz, 18:O2, 19:P4, 20:P8, 21:TP10, 22:CP6, 23:CP2, 24:Cz, 25:C4, 26:T8, 27:FT10, 28:FC6, 29:FC2, 30:F4, 31:F8, 32:FCz, Ref:FCz). Para melhorar a transdução do sinal, foi utilizado o gel salino Super-Visc (EasyCap GmbH, Herrsching, Alemanha).

Os participantes foram instruídos a não utilizar cremes capilares, e que estivessem com o cabelo recém lavado e seco. Esta medida visa diminuir a resistência do sinal a ser coletado. A impedância (resistência) dos eletrodos foi mensurada através do software BrainVision PyCorder. Antes da avaliação ser iniciada, foi ajustada a impedância em todos os eletrodos estava abaixo de 10 quilo Ohms ($K\Omega$).

3.3 Estímulo Visual e Aquisição dos Sinais

Um bloco de 49 estímulos de tabuleiro de Xadrez em padrões reversos foi apresentado em um monitor de 21" a 150 cm distância dos participantes. Cada estímulo foi apresentado com duração de 300ms, com intervalos de 600ms entre estímulos, Figura 1. O potencial visual evocado por padrão reverso (PVE-PR) com tabuleiro de xadrez serve como ferramenta para avaliar o impacto de distúrbios neurológicos sobre a função visual em seres humanos.

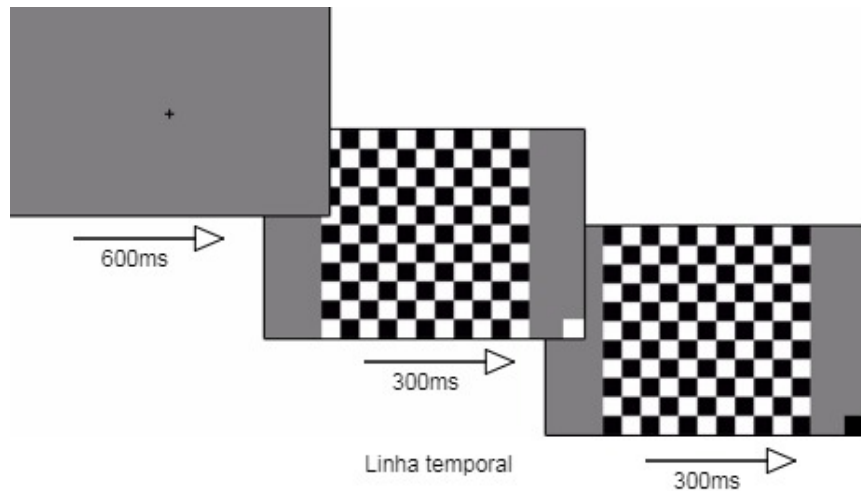


Figura 1: Ilustração da reversão utilizada como estímulo visual em tabuleiro de xadrez para mensurar a atividade cortical

A aquisição dos registros das atividades eletrofisiológicas foi realizada com uma taxa de amostragem de 512 Hz. Foi orientado que não realizassem movimentos excessivos, evitassem piscar os olhos excessivamente e que mantivessem fixos no ponto central da tela até que fosse finalizada a experimentação.

A aquisição foi sincronizada com as reversões dos estímulos por meio de um foto-sensor que enviava as marcações automaticamente cada vez que era alternado o padrão do estímulo. Essas marcações foram utilizadas posteriormente para segmentação dos dados e análise. O foto sensor ficava posicionado em cima do quadrado branco/preto no canto direito inferior da tela, imperceptível ao participante.

3.4 Pré-Processamento

Após as aquisições, os dados foram filtrados no software Brain Vision Analyzer 2 (Brain Products, Muenchen, Alemanha), onde foi aplicado um filtro passa banda de 0,5 Hz a 49.5 Hz e filtro de nó em 60 Hz para eliminar quaisquer interferências de rede elétrica. Também foi aplicada uma nova referência a partir da média de todos os eletrodos, sendo esta a mais indicada para medidas quando se trabalha com uma alta densidade de eletrodos.

Os dados foram segmentados, sendo considerado apenas 200ms antes dos marcadores (baseline) e 600 ms após os marcadores para descrição dos componentes de onda, resultando numa amostragem de 800ms a 512Hz. Em seguida os dados foram exportados para arquivos texto.

3.5 Extração de atributos

Extração de atributos é uma etapa amplamente utilizada na aprendizagem de máquina, onde a partir do sinais exportados, são extraídas métricas que auxiliem a classificação e distinção destes dados. Optou-se por utilizar métricas temporais, então foram calculadas três atributos de cada um dos eletrodos, sendo elas a média, desvio padrão e energia do sinal do sinal, respectivamente nas equações abaixo.

$$media = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x(i) \quad (1)$$

$$desvioPadrao = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x(i) - media)^2} \quad (2)$$

$$energia = \sum_{i=1}^n x(i)^2 \quad (3)$$

A extração das atributos foi desenvolvida em linguagem MATLAB, resultando em 96 atributos (três atributos de cada um dos 32 eletrodos). Em seguida foram normalizados para valores entre 0.1 e 1.1. A normalização é de suma importância para RNA, visto que garante que cada uma das 96 atributos tenham pesos iguais durante o treinamento e validação.

Todas as atributos mais seus respectivos rótulos (SCZ e GC) foram organizadas em uma matriz com 97 colunas (96 atributos mais rótulo da classe) e N linhas, onde N é a quantidade de participantes, $N = 36$. Estes dados foram então exportados para formato (.TXT).

3.6 Seleção de atributos

Devido ao baixo desempenho da RNA com todos os 96 atributos, foi necessário realizar uma seleção dos atributos. Foi então utilizado o Correlação baseada na Seleção de Características (CFS) [34]. Tal abordagem selecionou 10 atributos, média do eletrodo T7, CP5, FC6, desvio padrão de T7, TP10, CZ e energia de T7, PZ, OZ e O2. Este algoritmo avalia o valor de um subconjunto de atributos considerando a capacidade preditiva individual de cada atributo, juntamente com o grau de redundância entre elas.

3.7 Classificador

O classificador utilizado foi uma RNA, Perceptron de Múltiplas Camadas (MLP). Neste modelo os sinais de entrada são propagados para camadas adiante enquanto o erro calculado é propagado da camada de saída para a camada de entrada, denotada retropropagação (BP – back-propagation). A arquitetura da RNA utilizada contém dez atributos de entrada, uma camada oculta com três neurônios e uma saída binária, onde o zero representa os SCZ e o numero um CG. Na Figura 2 é possível visualizar uma ilustração da arquitetura da RNA e suas conexões.

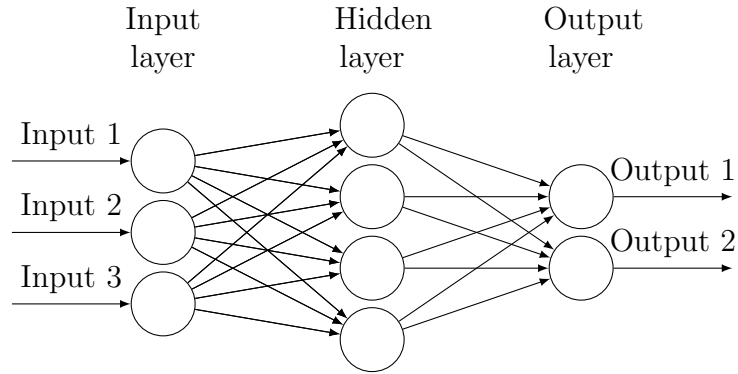


Figura 2: Ilustração de uma RNA com 3 atributos de entrada, 4 neurônios na camada oculta e 2 neurônios de saída

Foi utilizada a função de ativação do tipo Sigmoide, que pode ser visualizada na Eq. 5, onde Z é a soma ponderada das entradas x_i do neurônio multiplicada com seus respectivos pesos w_i , somado o bias (viés de regularização).

$$Z = x_1w_1 + x_2w_2 + \dots + x_nw_n + bias \quad (4)$$

$$g(Z) = \frac{1}{1 + e^{-Z}} \quad (5)$$

3.8 Treinamento

O treinamento da RNA foi realizado pelo método supervisionado, caracterizado pela função de custo J . O objetivo durante o treinamento é minimizar este custo de J , também conhecido como função de regressão logística. A cada iteração é calculado o valor de J e este valor é utilizado pelo algoritmo BP para atualizar os pesos dos neurônios antes da iteração seguinte. Abaixo podemos visualizar a função J e seu fator de regularização FR .

$$J(\Theta) = -\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m [y^{(i)} \log(g(Z^{(i)})) + (1 - y^{(i)}) \log(1 - g(Z^{(i)}))] + FR(\Theta) \quad (6)$$

$$FR(\Theta) = -\frac{\lambda}{2m} \sum_{l=1}^L \sum_{i=1}^{n^{[l-1]}} \sum_{j=1}^{n^{[l]}} (\Theta_{ij}^{[l]})^2 \quad (7)$$

Onde:

- Θ conjunto de pesos da rede
- m numero amostras para treinamento
- y vetor de rótulos das classes
- g função de ativação de cada neurônio, Eq. 5
- FR fator de regularização
- λ parâmetro de regularização
- L números de camadas
- $n^{[l]}$ numero de neurônios ocultos da camada l

Foram utilizados 2000 (duas mil) iterações. Os parâmetros taxa de aprendizagem, numero de neurônios na camada oculta, quantidade de camadas da arquitetura da RNA, foram obtidos de forma empírica. Esses parâmetros eram variados com o objetivo de maximizar a média de acerto que era verificada.

3.9 Validação de aprendizagem

Para validação da RNA foi utilizada a validação cruzada K -Fold. A matriz de dados é subdividida aleatoriamente em K partições de tamanho igual (quando possível), e a subamostra K_i é retirada do conjunto de treinamento para ser utilizada na validação, enquanto os demais $K-1$ (K menos um) subamostras são utilizadas como dados do treinamento. O processo de retira de uma subamostra K_i é então repetido K vezes, até que cada uma das subamostras K_i seja utilizada apenas uma vez como subamostra de validação. Na Figura 3 podemos visualizar um exemplo ilustrativo para $K = 10$ do processo de validação cruzada.

A cada K_i validações é obtida uma média de acerto e ao final das K validações é calculada a média das médias obtida em cada K validação. Este método é amplamente

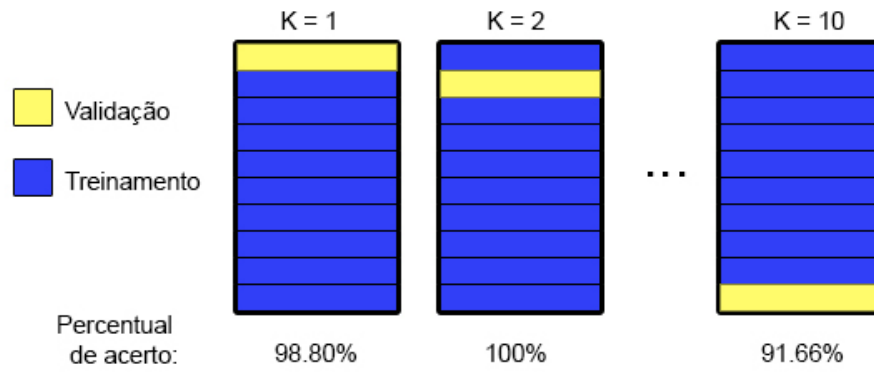


Figura 3: Ilustração do processo de validação cruzada K -Fold, com $K=10$

utilizado na estatística pois garante que a organização dos dados não influenciou nos resultados obtidos, além do mais, com essas K estimativas temos uma confiança maior sobre o modelo. Para o nosso problema como temos apenas amostras de 18 indivíduos saudáveis e 18 indivíduos com esquizofrenia, foi utilizado $K=2$.

4 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os resultados utilizando a ferramenta WEKA demonstram uma acurácia média de 83,33% com o método de validação cruzada K-Fold repetida, onde o valor de k utilizando foi $k=2$, a arquitetura da RNA com 3 neurônios na camada oculta. Com relação à avaliação nos grupos, foi observado os seguintes resultados para o SCZ: True-Positive-Rate = 0,889; False-Positive = 0,222; Precision = 0,800; Recall = 0,889. Para o CG foram obtidos os seguintes valores: True-Positive-Rate = 0,778; False-Positive = 0,111; Precision = 0,875; Recall = 0,778. A matriz de confusão pode ser visualizada na Tabela 1.

Tabela 1: Matriz de confusão do melhor resultado da validação cruzada, $K=2$

		TESTE	
REFERÊNCIA		SCZ	CG
	SCZ	16	2
	CG	4	14

Já se sabe que a quantidade de amostras de 18 indivíduos saudáveis e 18 indivíduos esquizofrênicos é pouco para se ter um modelo que represente realmente o problema em questão. A validação cruzada particionou o conjunto em $k=2$, ficando apenas 18 amostras para treino e 18 amostras para teste, dos quais, 9 amostras de SCZ e 9 amostras de CG.

Em outro experimento as amostras foram particionadas em 66% para Treino e 33% para Teste, ficando assim com 24 amostras (12 de cada classe) para Treinamento e 12 amostras (6 de cada classe) para Teste. Para garantir a aleatoriedade no particionamento dos dados, a cada novo particionamento foi utilizada uma semente diferente, garantindo assim que cada conjunto teste a ser testado é diferente do conjunto teste que foi testado anteriormente. Também foram utilizadas diferentes valores de taxas de aprendizagem para a o treinamento da RNA e diferentes quantidades de neurônios na camada oculta da RNA. A acurácia média obtida foi de 75% durante o treinamento com as 24 amostras utilizadas para treinamento, Tabela 2.

Tabela 2: Matriz de confusão do Treinamento, para 3 neurônios ocultos.

		TESTE	
		SCZ	CG
REFERÊNCIA	SCZ	12	0
	CG	6	6

Na Figura 4 podemos visualizar decaimento do custo durante o treinamento com a taxa de aprendizagem de 0.006, foram empregadas em todos os testes 2000 (duas mil) iterações, valores estes obtidos de maneira empírica.

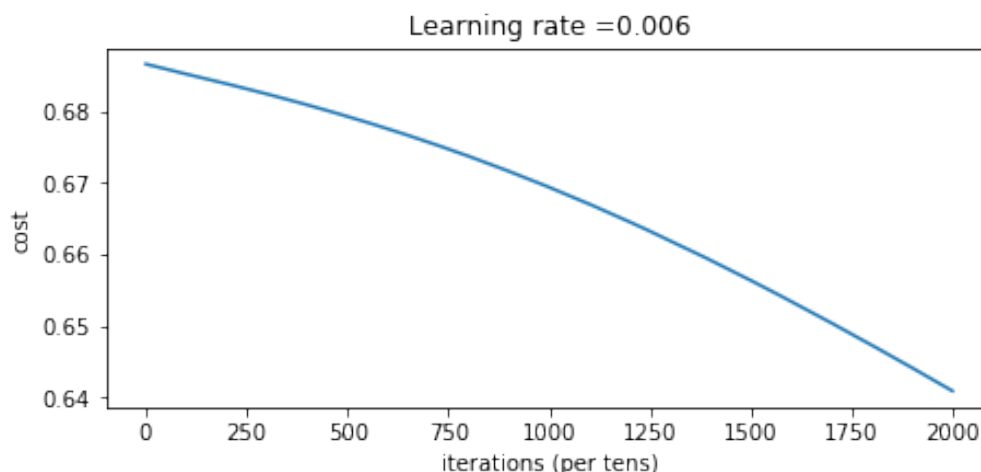


Figura 4: Decaimento do custo durante o treinamento da RNA, com taxa de aprendizagem de 0.006

Para validar este modelo foi usado o conjunto teste contendo 12 amostras (6 de cada classe), obteve uma acurácia média de 91.7% para diferentes arquiteturas e taxas de aprendizagem, Tabela 3. Das amostras testadas apenas uma foi classificada incorretamente, da classe controle que foi classificada como esquizofrênico.

Tabela 3: Matriz de confusão do conjunto Teste, para 3 neurônios ocultos.

	TESTE	
	SCZ	CG
REFERÊNCIA	SCZ 6	0
	CG 1	5

A baixa quantidade de acertos com o grupo controle (CG) durante o treinamento, Tabela 2, pode representar um caso de *Underfitting* em Aprendizagem de Máquina, onde o modelo não teve exemplos e/ou atributos suficientes para caracterizar o problema em questão, ou ainda, a arquitetura da RNA não pôde satisfazer o problema. Porém, foram realizados muitos testes, com diferentes arquiteturas, com diferentes números de camadas ocultas e com vários parâmetros diferentes e mesmo assim não se obteve melhora superior aos resultados aqui apresentados.

5 CONCLUSÕES E TRABALHOS FUTUROS

Objetivo principal deste estudo foi utilizar dados eletrofisiológicos obtidos através de estímulos visuais para treinar uma RNA e verificar se a RNA pode ser utilizada como meio classificador da esquizofrenia. Os resultados do presente estudo mostraram que com a validação cruzada a RNA obteve uma precisão média de 83,33% na classificação geral. A acurácia foi de 88,9% para classificar os pacientes com esquizofrenia e de 77,8% para classificar voluntários saudáveis. No segundo experimento onde foi particionado em 66% para treino e 33% para teste, obteve uma acurácia média de 91.7%.

Acredito que estudos desta natureza pode contribuir futuramente com a classificação da esquizofrenia, uma doença heterogênea e crônica de grande repercussão social, e na qualidade de vida do indivíduo afetado, cujo diagnóstico ainda é falho. Posto que, o diagnóstico depende da ação de profissionais experientes baseada na observação dos sintomas descritos por manuais (por exemplo, DMS-5) e de entrevista direta do paciente [1] que nem sempre é padronizada através de protocolos de pesquisas sistemáticos. A utilização de RNA pode auxiliar os profissionais da saúde e áreas afins, inclusive como uma ferreamente coadjuvante no diagnóstico.

Outro aspecto importante, foi a utilização de estímulos visuais do tipo padrões tabuleiro de xadrez. Esse tipo de estímulo aumenta a qualidade e a precisão e diminui o tempo de coleta de dados. É um estímulo básico que tem como finalidade provocar o mínimo de regiões no córtex cerebral. O protocolo de estimulação visual a partir de padrões de tabuleiro de xadrez utilizado consta de um vídeo com cerca de um minuto, o que pode ser de maior aceitação durante as sessões de teste e menos plausíveis de artefatos visuais e motores. Estudos prévios comumente utilizam tarefas cognitivas, tarefas com áudio e protocolos longos, a exemplo de potenciais relacionados a eventos [3], [8], [28], e memória por exemplo [5], [7]. Os protocolos supracitados além de longos, utilizam estímulos distintos e alguns geralmente demandam uma resposta motora que costuma incomodar os pacientes, o que pode ser um viés nos dados registrados e dificultar a adesão dos pacientes.

A utilização de RNA e de potencial visual evocado (modelos visuais) em amostras de esquizofrênicos podem ser importantes para estudar os sintomas da doença, uma vez que o potencial visual evocado é uma técnica não invasiva e objetiva com grande potencial para caracterizar os sintomas subclínicos antes mesmo do aparecimento dos sintomas positivos, negativos e cognitivos. Inclusive, já é presente a discussão de que os sintomas subclínicos possuem peso significativo nos critérios de classificação da doença antes mesmo do primeiro episódio psicótico em indivíduos predispostos. O estudo contribui dentro dessa perspectiva com a ideia de desenvolvimento de novos biomarcadores específicos para o diagnóstico da esquizofrenia, o que parece ser uma tendência atual para esta e

outras doenças [29] com objetivo de auxiliar no processo de diagnóstico. Esses resultados são muito promissores apesar de algumas limitações relacionadas à quantidade de dados e a impossibilidade de separação da amostra em subgrupos de acordo com a abordagem medicamentosa utilizada nos últimos meses por estes pacientes. Ademais, futuramente esse método de classificação também poderá ser utilizado na confirmação de sucesso da terapia medicamentosa em pacientes que já são diagnosticados com o transtorno.

REFERÊNCIAS

- [1] J. A. Taylor, N. Matthews, P. T. Michie, M. J. Rosa, and M. I. Garrido, “Auditory prediction errors as individual biomarkers of schizophrenia,” **NeuroImage Clin.**, vol. 15, no. May, pp. 264–273, 2017.
- [2] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico E Estatístico De Transtornos Mentais**. 5th ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- [3] A. H. Neuhaus et al., “Single-subject classification of schizophrenia by event-related potentials during selective attention,” **Neuroimage**, vol. 55, no. 2, pp. 514–521, 2011.
- [4] J. Laton et al., “Single-subject classification of schizophrenia patients based on a combination of oddball and mismatch evoked potential paradigms,” **J. Neurol. Sci.**, vol. 347, no. 1–2, pp. 262–267, 2014.
- [5] J. K. Johannesen, J. Bi, R. Jiang, J. G. Kenney, and C.-M. A. Chen, “Machine learning identification of EEG features predicting working memory performance in schizophrenia and healthy adults,” **Neuropsychiatr. Electrophysiol.**, vol. 2, no. 3, p. 1–31 (author manuscript), 2016.
- [6] M. Shim, H. J. Hwang, D. W. Kim, S. H. Lee, and C. H. Im, “Machine-learning-based diagnosis of schizophrenia using combined sensor-level and source-level EEG features,” **Schizophr. Res.**, vol. 176, no. 2–3, pp. 314–319, 2016.
- [7] L. Santos-Mayo, L. M. San-Jose-Revuelta, and J. I. Arribas, “A computer-aided diagnosis system with EEG based on the p3b wave during an auditory odd-ball task in schizophrenia,” **IEEE Trans. Biomed. Eng.**, vol. 64, no. 2, pp. 395–407, 2017.
- [8] C. S. Gilmore, B. A. Clementz, and P. F. Buckley, “Stimulus sequence affects schizophrenia-normal differences in event processing during an auditory oddball task,” **Cogn. Brain Res.**, vol. 24, no. 2, pp. 215–227, 2005.
- [9] M. Ravan, G. Hasey, J. P. Reilly, D. MacCrimmon, and A. Khodayari-Rostamabad, “A machine learning approach using auditory odd-ball responses to investigate the effect of Clozapine therapy,” **Clin. Neurophysiol.**, vol. 126, no. 4, pp. 721–730, 2015.
- [10] G. Forest, J. Poulin, A. M. Daoust, I. Lussier, E. Stip, and R. Godbout, “Attention and non-REM sleep in neuroleptic-naïve persons with schizophrenia and control participants,” **Psychiatry Res.**, vol. 149, no. 1–3, pp. 33–40, 2007.

- [11] J. Gonzalez-Heydrich et al., “Early auditory processing evoked potentials (N100) show a continuum of blunting from clinical high risk to psychosis in a pediatric sample,” **Schizophr. Res.**, vol. 169, no. 1–3, pp. 340–345, 2015.
- [12] M. J. Jafri and V. D. Calhoun, “Functional classification of schizophrenia using feed forward neural networks,” **Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.**, vol. Suppl, pp. 6631–4, 2006.
- [13] M. R. Arbabshirani, K. A. Kiehl, G. D. Pearlson, and V. D. Calhoun, “Classification of schizophrenia patients based on resting-state functional network connectivity,” **Front. Neurosci.**, vol. 7, no. 7 JUL, pp. 1–16, 2013.
- [14] M. H. Hiesh et al., “Classification of schizophrenia using Genetic Algorithm-Support Vector Machine (GA-SVM),” **Conf. Proc. ... Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Conf.**, vol. 2013, pp. 6047–6050, 2013.
- [15] Q. Zhao, B. Hu, Y. Li, H. Peng, and L. Li, “An Alpha resting EEG study on nonlinear dynamic analysis for schizophrenia,” ... (NER), 2013 6th ..., pp. 6–8, 2013.
- [16] I. Schechter et al., “Impairments in generation of early-stage transient visual evoked potentials to magno- and parvocellular-selective stimuli in schizophrenia,” **Clin. Neurophysiol.**, vol. 116, no. 9, pp. 2204–2215, 2005.
- [17] B. C. Skottun and J. R. Skoyles, “Contrast sensitivity and magnocellular functioning in schizophrenia,” **Vision Res.**, vol. 47, no. 23, pp. 2923–2933, 2007.
- [18] A. Martinez et al., “Magnocellular Pathway Impairment in Schizophrenia: Evidence from Functional Magnetic Resonance Imaging,” **J. Neurosci.**, vol. 28, no. 30, pp. 7492–7500, 2008.
- [19] I. Kiss, Á. Fábíán, G. Benedek, and S. Kéri, “When doors of perception open: Visual contrast sensitivity in never-medicated, first-episode schizophrenia,” **J. Abnorm. Psychol.**, vol. 119, no. 3, pp. 586–593, 2010.
- [20] E. C. Lalor, P. De Sanctis, M. I. Krakowski, and J. J. Foxe, “Visual sensory processing deficits in schizophrenia: Is there anything to the magnocellular account?,” **Schizophr. Res.**, vol. 139, no. 1–3, pp. 246–252, 2012.
- [21] K. S. Cadenhead, K. Dobkins, J. McGovern, and K. Shafer, “Schizophrenia spectrum participants have reduced visual contrast sensitivity to chromatic (red/green) and luminance (light/dark) stimuli: New insights into information processing, visual channel function, and antipsychotic effects,” **Front. Psychol.**, vol. 4, no. AUG, pp. 1–8, 2013.

- [22] S. M. Shuwairi, A. Cronin-Golomb, R. W. McCarley, and B. F. O'Donnell, "Color discrimination in schizophrenia," **Schizophr. Res.**, vol. 55, no. 1–2, pp. 197–204, 2002.
- [23] J. S. Bedwell, J. M. Brown, and L. S. Miller, "The magnocellular visual system and schizophrenia: What can the color red tell us?," **Schizophr. Res.**, vol. 63, no. 3, pp. 273–284, 2003.
- [24] E. L. Messias, C. Y. Chen, and W. W. Eaton, "Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths," **Psychiatr. Clin. North Am.**, vol. 30, no. 3, pp. 323–338, 2007.
- [25] P. Uggerby, S. D. Østergaard, R. Røge, C. U. Correll, and J. Nielsen, "The validity of the schizophrenia diagnosis in the Danish Psychiatric Central Research Register is good.," **Dan. Med. J.**, vol. 60, no. 2, pp. 1–4, 2013.
- [26] J. Pihlajamaa et al., "The validity of schizophrenia diagnosis in the Finnish Hospital Discharge Register: Findings from a 10-year birth cohort sample," **Nord. J. Psychiatry**, vol. 62, no. 3, pp. 198–203, 2008.
- [27] M. Sabeti, S. D. Katebi, R. Boostani, and G. W. Price, "A new approach for EEG signal classification of schizophrenic and control participants," **Expert Syst. Appl.**, vol. 38, no. 3, pp. 2063–2071, 2011.
- [28] G. A. Light et al., "Validation of mismatch negativity and P3a for use in multi-site studies of schizophrenia: Characterization of demographic, clinical, cognitive, and functional correlates in COGS-2," **Schizophr. Res.**, vol. 163, no. 1–3, pp. 63–72, 2015.
- [29] J. Tomasik, H. Rahmoune, P. C. Guest, and S. Bahn, "Neuroimmune biomarkers in schizophrenia," **Schizophr. Res.**, vol. 176, no. 1, pp. 3–13, 2016.
- [30] R. S. Kahn et al., "Schizophrenia," **Nat. Rev. Dis. Prim.**, vol. 1, no. November, 2015.
- [31] Y. Takayanagi et al., "Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness," **PLoS One**, vol. 6, no. 6, pp. 1–10, 2011.
- [32] B. Uston, J. Rehm, S. Chatterji, S. Saxena, R. Trotter, R. Room, and J. Bickenbach, "Multiple-informant ranking of the disabling effects of different health conditions in 14 countries," **The Lancet**, vol. 354, no. 9173, pp. 111–115, jul 1999. [Online]. Available: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)07507-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)07507-2)

- [33] World Health Organization (2017). **International statistical classification of diseases and health related problems (The) ICD-10**. Geneva: World Health Organization.
- [34] M. Hall, “Correlation-based Feature Selection for Machine Learning,” **Methodology**, vol. 21i195-i20, no. April, pp. 1–5, 1999.